

# BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



JCS80 U.S. PTO  
10/021502  
12/19/01

## Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

**Aktenzeichen:** 100 64 398.1

**Anmeldetag:** 21. Dezember 2000

**Anmelder/Inhaber:** Aventis Pharma Deutschland GmbH,  
Frankfurt am Main/DE

**Bezeichnung:** Neue Diphenylazetidinone, Verfahren zu deren  
Herstellung, diese Verbindungen enthaltende  
Arzneimittel und deren Verwendung

**IPC:** C 07 D, C 07 H, C 07 K

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 02. August 2001  
**Deutsches Patent- und Markenamt**  
Der Präsident  
Im Auftrag

**Jerofsky**

05.07.01



Aventis Pharma Deutschland GmbH

AVE D-2000/A065

Dr.RU

## Beschreibung

- 5 Neue Diphenylazetidinone, Verfahren zu deren Herstellung, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel und deren Verwendung

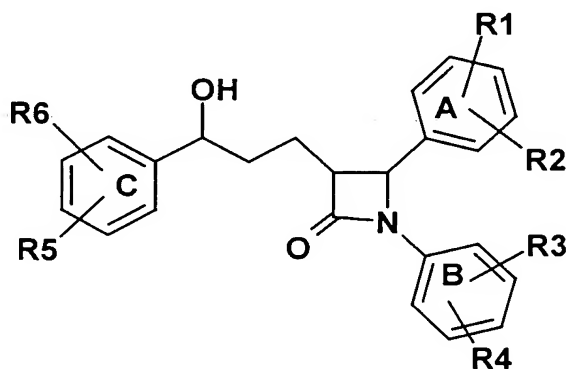
Die Erfindung betrifft substituierte Diphenylazetidinone, deren physiologisch verträgliche Salze sowie physiologisch funktionelle Derivate.

10

Es sind bereits Diphenylazetidinone sowie deren Verwendung zur Behandlung von Hyperlipidämie sowie Arteriosklerose und Hypercholesterinämie beschrieben worden [vgl. US 5,756,470].

- 15 Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, weitere Verbindungen zur Verfügung zu stellen, die eine therapeutisch verwertbare hypolipidämische Wirkung entfalten. Insbesondere bestand die Aufgabe darin, neue Verbindungen zu finden, die gegenüber den im Stand der Technik beschriebenen Verbindungen, sehr gering resorbierbar sind. Unter sehr gering resorbierbar wird eine intestinale Resorption  
20 kleiner 10%, bevorzugt kleiner oder gleich 5% verstanden.

Die Erfindung betrifft daher Verbindungen der Formel I,



I

- 25 worin bedeuten

R1, R2, R3, R4, R5, R6 unabhängig voneinander (C<sub>0</sub>-C<sub>15</sub>)-Alkylen-LAG, wobei ein oder mehrere C-Atome des Alkylenrests, durch eine der Gruppen -O-, -(C=O)-, -CH=CH-, -C≡C-, -N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl)- oder -NH- ersetzt sein können,

5

H, F, Cl, Br, J, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOH, COO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl, CONH<sub>2</sub>, CONH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl, CON[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl]<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkynyl, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, wobei in den Alkylresten ein, mehrere, oder alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können;

SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, SO<sub>2</sub>N[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl]<sub>2</sub>, S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, S-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, SO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, SO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann und der Phenylrest bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, OCF<sub>3</sub>, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, NH<sub>2</sub> substituiert sein kann;

15

NH<sub>2</sub>, NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl)<sub>2</sub>, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-Acyl, Phenyl, O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann, wobei der Phenylring ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, J, OH, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, OCF<sub>3</sub>, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, NH<sub>2</sub>, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, COOH, COO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, CONH<sub>2</sub>;

20

LAG

Zuckerrest, Dizuckerrest, Trizuckerrest, Tetrazuckerrest; Zuckersäure, Aminosucker;

Aminosäurerest, Oligopeptidrest bestehend aus 2 bis 9 Aminosäuren;

25

Trialkylammonium-alkykrest;

wobei immer mindestens einer der Reste R1 bis R6 die Bedeutung

(C<sub>0</sub>-C<sub>15</sub>)-Alkylen-LAG, wobei ein oder mehrere C-Atome des Alkylenrests, durch eine der Gruppen -O-, -(C=O)-, -CH=CH-, -C≡C-, -N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl)- oder -NH- ersetzt

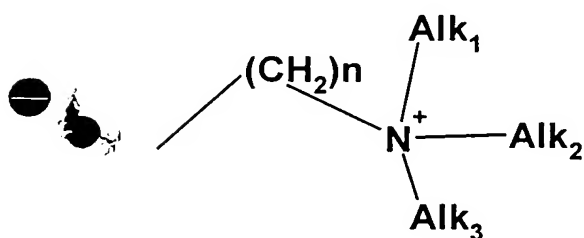
30 sein können, besitzen muß und wobei die Reste R1 und R2 nicht die Bedeutung

-O-Zuckerrest oder -O-Zuckersäure haben dürfen,

sowie deren pharmazeutisch verträglichen Salze.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin mindestens einer der Reste R1 bis R6 die Bedeutung -NH-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylen-LAG, -C(=O)-NH-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylen-LAG oder  
 5 -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylen-O-LAG besitzt.

Unter einem Trialkylammonium-alkylrest wird folgende Gruppe verstanden



10 worin n = 0 bis 10 sein kann und Alk<sub>1</sub>, Alk<sub>2</sub>, Alk<sub>3</sub> unabhängig voneinander jeweils einen geraden oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 20 Kohlenstoffatomen bedeutet.

Pharmazeutisch verträgliche Salze sind aufgrund ihrer höheren Wasserlöslichkeit gegenüber den Ausgangs- bzw. Basisverbindungen besonders geeignet für  
 15 medizinische Anwendungen. Diese Salze müssen ein pharmazeutisch verträgliches Anion oder Kation aufweisen. Geeignete pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalze der erfindungsgemäßen Verbindungen sind Salze  
 20 anorganischer Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoff-, Phosphor-, Metaphosphor-, Salpeter-, Sulfon- und Schwefelsäure sowie organischer Säuren, wie z.B. Essigsäure, Benzolsulfon-, Benzoe-, Zitronen-, Ethansulfon-, Fumar-, Glucon-, Glykol-, Isothion-, Milch-, Lactobion-, Malein-, Apfel-, Methansulfon-, Bernstein-, p-Toluolsulfon-, Wein- und Trifluoressigsäure. Für medizinische Zwecke wird in  
 besonders bevorzugter Weise das Chlorsalz verwendet. Geeignete pharmazeutisch verträgliche basische Salze sind Ammoniumsalze, Alkalimetallsalze (wie Natrium-  
 25 und Kaliumsalze) und Erdalkalisalze (wie Magnesium- und Calciumsalze).

Salze mit einem nicht pharmazeutisch verträglichen Anion gehören ebenfalls in den Rahmen der Erfindung als nützliche Zwischenprodukte für die Herstellung oder

Reinigung pharmazeutisch verträglicher Salze und/oder für die Verwendung in nicht-therapeutischen, zum Beispiel in-vitro-Anwendungen.

Der hier verwendete Begriff "physiologisch funktionelles Derivat" bezeichnet jedes

- 5 physiologisch verträgliche Derivat einer erfindungsgemäßen Verbindung, z.B. ein Ester, das bei Verabreichung an einen Säuger, wie z.B. den Menschen, in der Lage ist, (direkt oder indirekt) eine solche Verbindung oder einen aktiven Metaboliten hiervon zu bilden.

- 10 Ein weiterer Aspekt dieser Erfindung sind Prodrugs der erfindungsgemäßen Verbindungen. Solche Prodrugs können in vivo zu einer erfindungsgemäßen Verbindung metabolisiert werden. Diese Prodrugs können selbst wirksam sein oder nicht.

- 15 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in verschiedenen polymorphen Formen vorliegen, z.B. als amorphe und kristalline polymorphe Formen. Alle polymorphen Formen der erfindungsgemäßen Verbindungen gehören in den Rahmen der Erfindung und sind ein weiterer Aspekt der Erfindung.

- 20 Nachfolgend beziehen sich alle Verweise auf "Verbindung(en) gemäß Formel (I)" auf Verbindung(en) der Formel (I) wie vorstehend beschrieben, sowie ihre Salze, Solvate und physiologisch funktionellen Derivate wie hierin beschrieben.

- Die Menge einer Verbindung gemäß Formel (I), die erforderlich ist, um den gewünschten biologischen Effekt zu erreichen, ist abhängig von einer Reihe von Faktoren, z.B. der gewählten spezifischen Verbindung, der beabsichtigten Verwendung, der Art der Verabreichung und dem klinischen Zustand des Patienten. Im allgemeinen liegt die Tagesdosis im Bereich von 0,1 mg bis 100 mg (typischerweise von 0,1 mg und 50 mg) pro Tag pro Kilogramm Körpergewicht, z.B.
- 25 0,1-10 mg/kg/Tag. Tabletten oder Kapseln, können beispielsweise von 0,01 bis 100
- 30 mg, typischerweise von 0,02 bis 50 mg enthalten. Im Falle pharmazeutisch verträglicher Salze beziehen sich die vorgenannten Gewichtsangaben auf das Gewicht des

vom Salz abgeleiteten Benzothiepin-Ions. Zur Prophylaxe oder Therapie der oben genannten Zustände können die Verbindungen gemäß Formel (I) selbst als Verbindung verwendet werden, vorzugsweise liegen sie jedoch mit einem verträglichen Träger in Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung vor. Der

5 Träger muß natürlich verträglich sein, in dem Sinne, daß er mit den anderen Bestandteilen der Zusammensetzung kompatibel ist und nicht gesundheitsschädlich für den Patienten ist. Der Träger kann ein Feststoff oder eine Flüssigkeit oder beides sein und wird vorzugsweise mit der Verbindung als Einzeldosis formuliert, beispielsweise als Tablette, die von 0,05% bis 95 Gew.-% des Wirkstoffs enthalten

10 kann. Weitere pharmazeutisch aktive Substanzen können ebenfalls vorhanden sein, einschließlich weiterer Verbindungen gemäß Formel (I). Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen können nach einer der bekannten pharmazeutischen Methoden hergestellt werden, die im wesentlichen darin bestehen, daß die Bestandteile mit pharmakologisch verträglichen Träger- und/oder

15 Hilfsstoffen gemischt werden.

Erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzungen sind solche, die für orale und perorale (z.B. sublinguale) Verabreichung geeignet sind, wenngleich die geeignetste Verabreichungsweise in jedem Einzelfall von der Art und Schwere des

20 zu behandelnden Zustandes und von der Art der jeweils verwendeten Verbindung gemäß Formel (I) abhängig ist. Auch dragierte Formulierungen und dragierte Retardformulierungen gehören in den Rahmen der Erfindung. Bevorzugt sind säure- und magensaftresistente Formulierungen. Geeignete magensaftresistente Beschichtungen umfassen Celluloseacetatphthalat, Polyvinylacetatphthalat,

25 Hydroxypropylmethylcellulosephthalat und anionische Polymere von Methacrylsäure und Methacrylsäuremethylester.

Geeignete pharmazeutische Verbindungen für die orale Verabreichung können in separaten Einheiten vorliegen, wie zum Beispiel Kapseln, Oblatenkapseln,

30 Lutschtabletten oder Tabletten, die jeweils eine bestimmte Menge der Verbindung gemäß Formel (I) enthalten; als Pulver oder Granulate; als Lösung oder Suspension in einer wäßrigen oder nicht-wäßrigen Flüssigkeit; oder als eine Öl-in-Wasser- oder

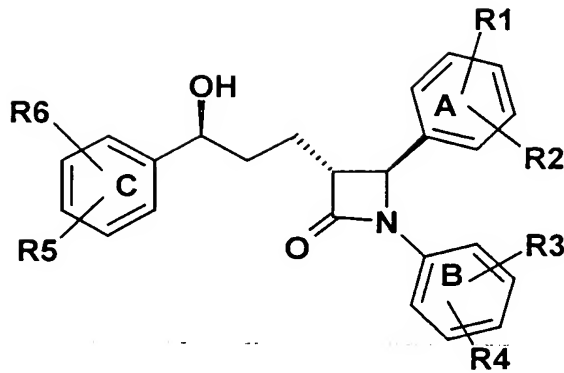
Wasser-in Öl-Emulsion. Diese Zusammensetzungen können, wie bereits erwähnt, nach jeder geeigneten pharmazeutischen Methode zubereitet werden, die einen Schritt umfaßt, bei dem der Wirkstoff und der Träger (der aus einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen bestehen kann) in Kontakt gebracht werden. Im allge-

5 meinen werden die Zusammensetzungen durch gleichmäßiges und homogenes Vermischen des Wirkstoffs mit einem flüssigen und/oder feinverteilten festen Träger hergestellt, wonach das Produkt, falls erforderlich, geformt wird. So kann beispielsweise eine Tablette hergestellt werden, indem ein Pulver oder Granulat der Verbindung verpreßt oder geformt wird, gegebenenfalls mit einem oder mehreren  
10 zusätzlichen Bestandteilen. Gepreßte Tabletten können durch Tablettieren der Verbindung in frei fließender Form, wie beispielsweise einem Pulver oder Granulat, gegebenenfalls gemischt mit einem Bindemittel, Gleitmittel, inertem Verdünner und/oder einem (mehreren) oberflächenaktiven/dispergierenden Mittel in einer geeigneten Maschine hergestellt werden. Geformte Tabletten können durch Formen  
15 der pulverförmigen, mit einem inerten flüssigen Verdünnungsmittel befeuchteten Verbindung in einer geeigneten Maschine hergestellt werden.

Pharmazeutische Zusammensetzungen, die für eine perorale (sublinguale) Verabreichung geeignet sind, umfassen Lutschtabletten, die eine Verbindung  
20 gemäß Formel (I) mit einem Geschmacksstoff enthalten, üblicherweise Saccharose und Gummi arabicum oder Tragant, und Pastillen, die die Verbindung in einer inerten Basis wie Gelatine und Glycerin oder Saccharose und Gummi arabicum umfassen.

Gegenstand der Erfindung sind weiterhin sowohl Stereoisomerengemische der  
25 Formel I, als auch die reinen Stereoisomere der Formel I, sowie Diastereomerengemische der Formel I als auch die reinen Diastereomere. Die Trennung der Gemische erfolgt auf chromatographischem Weg.

Bevorzugt sind racemische als auch enantiomerenreine Verbindungen der Formel I  
30 mit folgender Struktur:



Unter Zuckerresten werden Verbindungen verstanden, die sich von Aldosen und Ketosen mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen ableiten, die der D- oder L-Reihe angehören können; dazu gehören auch Amino Zucker, Zuckeralkohole oder Zuckersäuren.

- 5 Beispielhaft seien genannt Glucose, Mannose, Fructose, Galaktose, Ribose, Erythrose, Glycerinaldehyd, Sedoheptulose, Glucosamin, Galaktosamin, Glucuronsäure, Galakturonsäure, Glucosäure, Galaktosäure, Mannonsäure, Glucamin, 3-Amino-1,2-propandiol, Glucarsäure und Galaktarsäure.
- 10 Mit Disaccharid sind Saccharide gemeint, die aus zwei Zuckereinheiten bestehen. Di-, Tri-, oder Tetrasaccharide entstehen durch acetalartige Bindung von 2 oder mehreren Zuckern. Die Bindungen können dabei in der  $\alpha$ - oder  $\beta$ -Form auftreten. Beispielhaft seien genannt Laktose, Maltose und Cellobiose.

Wenn der Zucker substituiert ist, so erfolgt die Substitution bevorzugt am Wasserstoffatom einer OH-Gruppe des Zuckers.

Für die Hydroxygruppen der Zucker kommen im wesentlichen folgende Schutzgruppen in Frage: Benzyl-, Acetyl-, Benzoyl-, Pivaloyl-, Trityl-,

- 20 tert.-Butyldimethylsilyl-, Benzyliden-, Cyclohexyliden- oder Isopropylidenschutzgruppen.

Mit dem Begriff Aminosäuren bzw. Aminosäurereste sind z.B. die stereoisomeren Formen, d.h. D- oder L-Formen, folgender Verbindungen gemeint:

	Alanin	Glycin	Prolin
	Cystein	Histidin	Glutamin
	Asparaginsäure	Isoleucin	Arginin
5	Glutaminsäure	Lysin	Serin
	Phenylalanin	Leucin	Threonin
	Tryptophan	Methionin	Valin
	Tyrosin	Asparagin	

10

2-Aminoadipinsäure	2-Aminoisobuttersäure
3-Aminoadipinsäure	3-Aminoisobuttersäure
beta-Alanin	2-Aminopimelinsäure

---

2-Aminobuttersäure	2,4-Diaminobuttersäure
--------------------	------------------------

15

4-Aminobuttersäure	Desmosin
Piperidinsäure	2,2-Diaminopimelinsäure
6-Aminocapronsäure	2,3-Diaminopropionsäure
2-Aminoheptansäure	N-Ethylglycin
2-(2-Thienyl)-glycin	3-(2-Thienyl)-alanin

20

Penicillamin	Sarkosin
N-Ethylasparagin	N-Methylisoleucin
Hydroxylysin	6-N-Methyllysin
allo-Hydroxylysin	N-Methylvalin

25

3-Hydroxyprolin	Norvalin
4-Hydroxyprolin	Norleucin
Isodesmosin	Ornithin
allo-Isoleucin	
N-Methylglycin	

30

Die Kurzschreibweise der Aminosäuren erfolgte nach der allgemein üblichen Schreibweise (vgl. Schröder, Lübke, The Peptides, Band I, New York 1965, Seiten XXII-XXIII; Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Band XV/1 und 2,

Stuttgart 1974). Die Aminosäure pGlu steht für Pyroglutamyl, Nal für 3-(2-Naphthyl)-alanin, Azagly-NH<sub>2</sub> für eine Verbindung der Formel NH<sub>2</sub>-NH-CONH<sub>2</sub> und D-Asp für die D-Form von Asparaginsäure. Peptide sind ihrer chemischen Natur nach Säureamide und zerfallen bei der Hydrolyse in Aminosäuren.

5

Unter Oligopeptid versteht man Peptide, die aus 2 bis 9 der oben genannten Aminosäuren aufgebaut sind.

Geeignete Schutzgruppen (siehe z.B. T.W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis") für Aminosäuren sind in erster Linie:

10

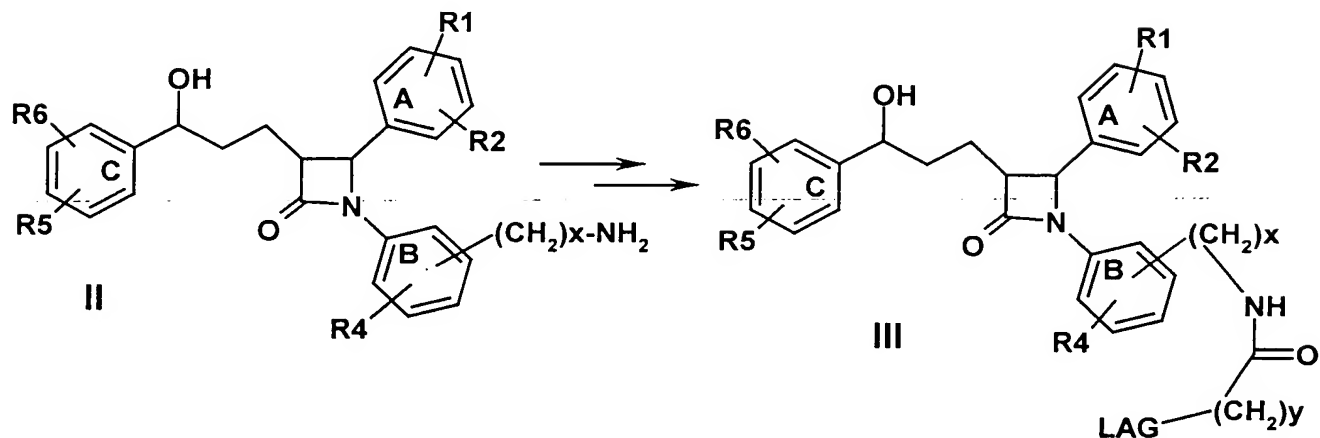
Arg(Tos), Arg(Mts), Arg(Mtr), Arg(PMV), Asp(OBzl), Asp(Obut), Cys(4-MeBzl), Cys(Acm), Cys(SBut), Glu(Obzl), Glu(Obut), His(Tos), His(Fmoc), His(Dnp), His(Trt), Lys(Cl-Z), Lys(Boc), Met(O), Ser(Bzl), Ser(But), Thr(Bzl), Thr(But), Trp(Mts), Trp(CHO), Tyr(Br-Z), Tyr(Bzl) oder Tyr(But) eingesetzt werden.

15

Als Aminoschutzgruppen werden bevorzugt der durch katalytische Hydrierung abspaltbare Benzyloxycarbonyl-(Z-)Rest, der durch schwache Säuren abspaltbare 2-(3,5-Dimethyloxyphenyl)propyl(2)oxycarbonyl (Ddz-) oder Trityl- (Trt)-Rest und der durch sekundäre Amine abspaltbare 9-Fluorenylmethyloxycarbonyl- (Fmoc)-Rest herangezogen.

20

Die Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zur Herstellung von Diphenylazetidinonderivaten der Formel I.



5

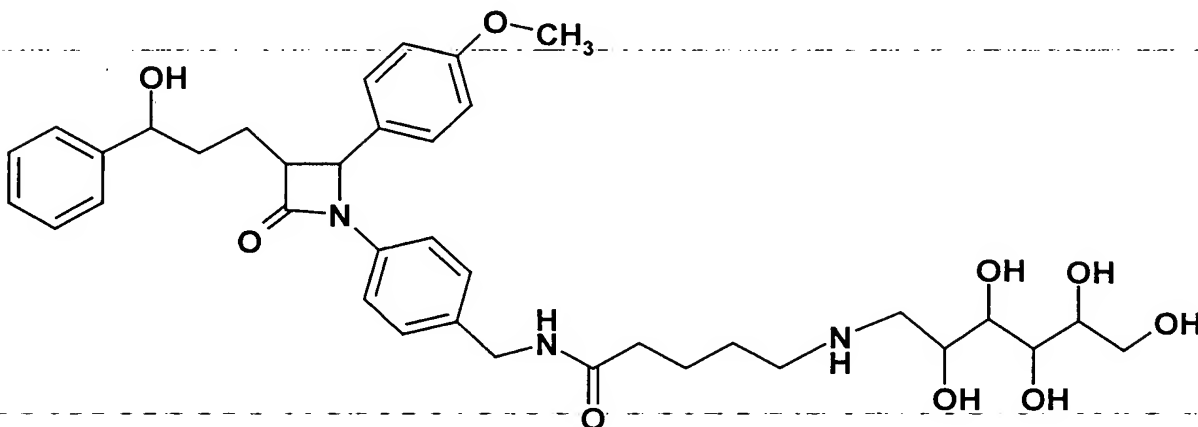
x und y können unabhängig voneinander 0 bis 10 bedeuten. Die Verknüpfung von  $(\text{CH}_2)_x\text{-NH}_2$  kann alternativ auch an Ring A oder C sein.

10

Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Amin der Formel II mit einem Alkylierungs- oder einem Acylierungsreagenz umsetzt, das bevorzugt in omega-Position eine weitere Funktionalität – evtl. in geschützter Form - trägt. Diese wird (nach Entschützung) zur Anknüpfung der LAG verwendet, beispielsweise unter Ausbildung von Ether-, Amin oder Amidbindungen.

Die nachfolgenden Beispiele dienen zur näheren Erläuterung der Erfindung, ohne dieselbe auf in den Beispielen beschriebene Produkte und Ausführungsformen einzuschränken.

## 5 Beispiel 1



10 a) 5-Bromo-pentansäure- 4-[3-(3-hydroxy-3-phenyl-propyl)-2-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo-azetidin-1-yl]-benzylamid (2)

416 mg 1-(4-Aminomethyl-phenyl)-3-(3-hydroxy-3-phenyl-propyl)-4-(4-methoxy-phenyl)-azetidin-2-on (1) werden in 10 ml trockenem Dichlormethan gelöst und mit 0,2 ml Triethylamin versetzt. Unter Eiskühlung gibt man 200 mg 5-Bromvalerylchlorid gelöst in 2ml Dichlormethan dazu und rührt 5 Stunden bei Raumtemperatur. Man versetzt mit 5 ml Wasser, säuert mit 0.5 N HCl an (pH~ 3) trennt die Phasen, wäscht die wässrige Phase mit wenig Dichlormethan, trocknet die vereinten organischen Lösungen mit Natriumsulfat und reinigt den Rückstand nach Entfernen des Lösemittels durch Säulenfiltration an Kieselgel. Man erhält (2) als Öl mit dem Molekulargewicht 579.54 ( $C_{31}H_{35}BrN_2O_4$ ) MS (FAB): 581/579 ( $M+H^+$ ).

b) 5-(2,3,4,5,6-Pentahydroxy-hexylamino)-pentansäure-4-[3-(3-hydroxy-3-phenyl-propyl)-2-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo-azetidin-1-yl]-benzylamid (3)  
300 mg (2) werden in 10 ml Dimethylformamid gelöst und mit 191 mg D-Glucamin

versetzt. Man rührt bei 80° C bis die Umsetzung kontrolliert durch  
Dünnschichtchromatographie weitgehend beendet ist (nach etwa 2 Stunden).

Danach wird das Lösemittel im Vakuum entfernt und der Rückstand über Kieselgel  
chromatographiert (Laufmittel: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / Methanol / konz. Ammoniak = 30:10:2). Man

5 erhält (3) mit dem Molekulargewicht 679.82 (C<sub>37</sub>H<sub>49</sub>N<sub>3</sub>O<sub>9</sub>); MS (FAB): 680 (M+H<sup>+</sup>).

Die Verbindungen der Formel I und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und physiologisch funktionelle Derivate stellen ideale Arzneimittel zur Behandlung von Lipidstoffwechselstörungen, insbesondere von Hyperlipidämie dar. Die Verbindungen der Formel I eignen sich ebenfalls zur Beeinflussung des

- 5 Serumcholesterinspiegels sowie zur Prävention und Behandlung arteriosklerotischer Erscheinungen. Die Verbindungen können gegebenenfalls auch in Kombination mit Statinen, wie z.B. Simvastatin, Fluvastatin, Pravastatin, Cerivastatin, Lovastatin oder Atorvastatin verabreicht werden.

- 10 Die sehr geringe Resorbierbarkeit zeigt sich bei der Prüfung in einem typischen Resorptionsmodell, beispielsweise im Caco-Zellmodell, das zur Bestimmung der Resorbierbarkeit breit eingesetzt wird (A.R. Hilgers et al., Caco-2 cell monolayers as a model for drug transport across the intestinal mucosa, Pharm. Res. 1990, 7, 902).

15

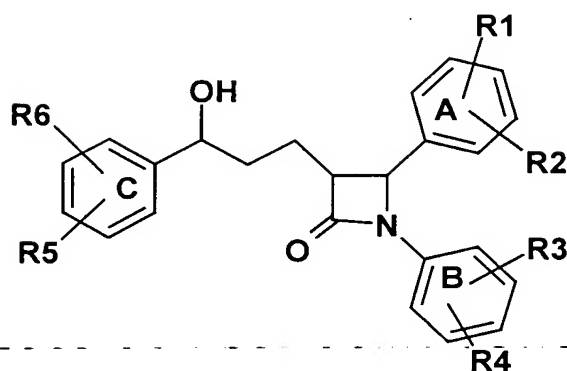
Aus den Meßdaten ist abzulesen, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I gegenüber den im Stand der Technik beschriebenen Verbindungen eine geringere Resorption aufweisen.

Patentansprüche:

AVE D-2000/A065

1. Verbindungen der Formel I,

5



I

10

worin bedeuten

R1, R2, R3, R4, R5, R6 unabhängig voneinander (C<sub>0</sub>-C<sub>15</sub>)-Alkylen-LAG, wobei ein oder mehrere C-Atome des Alkylenrests, durch eine der Gruppen -O-, -(C=O)-, -CH=CH-, -C≡C-, -N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl)- oder -NH- ersetzt sein können,

H, F, Cl, Br, J, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOH, COO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl, CONH<sub>2</sub>, CONH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl, CON[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl]<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkynyl, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, wobei in den Alkylresten ein, mehrere, oder alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können;

SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, SO<sub>2</sub>N[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl]<sub>2</sub>, S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, S-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, SO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, SO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann und der Phenylrest bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, OCF<sub>3</sub>, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, NH<sub>2</sub> substituiert sein kann;

25

NH<sub>2</sub>, NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl)<sub>2</sub>, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-Acyl, Phenyl, O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann, wobei der Phenylring ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, J, OH, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, OCF<sub>3</sub>, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, NH<sub>2</sub>, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, COOH, COO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, CONH<sub>2</sub>;

5

-LAG

Zuckerrest, Dizuckerrest, Trizuckerrest, Tetrazuckerrest; Zuckersäure, Aminozyucker;

Aminosäurerest, Oligopeptidrest bestehend aus 2 bis 9 Aminosäuren;

Trialkylammonium-alkylrest;

10

wobei immer mindestens einer der Reste R<sub>1</sub> bis R<sub>6</sub> die Bedeutung (C<sub>0</sub>-C<sub>15</sub>)-Alkyl-LAG, wobei ein oder mehrere C-Atome des Alkylrests, durch eine der Gruppen -O-, -(C=O)-, -CH=CH-, -C≡C-, -N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl)- oder -NH= ersetzt

sein können, besitzen muß und wobei die Reste R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> nicht die Bedeutung -O-Zuckerrest oder -O-Zuckersäure haben dürfen, sowie deren pharmazeutisch verträglichen Salze.

15

2. Verbindungen der Formel I, gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß darin bedeuten

20

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>

unabhängig voneinander -NH-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl-LAG,

-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl-O-LAG, -C(=O)-NH-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl-LAG, H, F, Cl, Br, J, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOH, COO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl, CONH<sub>2</sub>, CONH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl, CON[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl]<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkinyl, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, wobei in den Alkylresten ein, mehrere, oder alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können;

25

SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, SO<sub>2</sub>N[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl]<sub>2</sub>, S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, S-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, SO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, SO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-

30

Alkyl, SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann und der Phenylrest bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, OCF<sub>3</sub>, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, NH<sub>2</sub> substituiert sein kann;

NH<sub>2</sub>, NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl)<sub>2</sub>, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-Acyl, Phenyl, O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann, wobei der Phenylring ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, J, OH, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, OCF<sub>3</sub>, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, NH<sub>2</sub>, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, COOH, COO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, CONH<sub>2</sub>;

5

wobei immer mindestens einer der Reste R1 bis R6 die Bedeutung -NH-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl-LAG; -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl-O-LAG oder -C(=O)-NH-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl-LAG besitzen muß, sowie deren pharmazeutisch verträglichen Salze.

10

3. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß Anspruch 1 oder 2.

15

4. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß Anspruch 1 oder 2 und ein oder mehrere Statine.

5. Verbindungen gemäß Anspruch 1 oder 2 zur Anwendung als Medikament zur Behandlung von Lipidstoffwechselstörungen.

20

6. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff mit einem pharmazeutisch geeigneten Träger vermischt wird und diese Mischung in eine für die Verabreichung geeignete Form gebracht wird.

25

7. Verwendung der Verbindungen gemäß Anspruch 1 oder 2 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Hyperlipidämie.

8. Verwendung der Verbindungen gemäß Anspruch 1 oder 2 zur Herstellung eines Medikaments zur Senkung des Serumcholesterinspiegels.

30

9. Verwendung der Verbindungen gemäß Anspruch 1 oder 2 zur Herstellung eines Medikaments Behandlung arteriosklerotischer Erscheinungen.

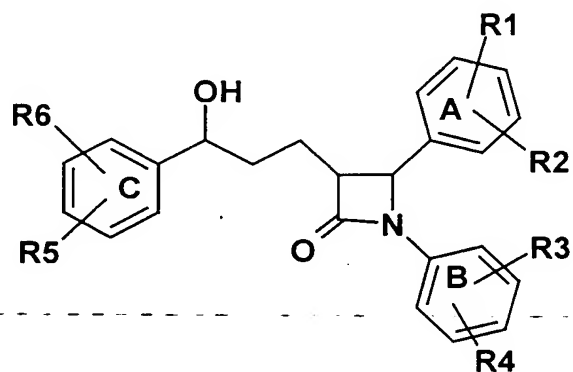
## Zusammenfassung

AVE D-2000/A065

Neue Diphenylazetidinone, Verfahren zu deren Herstellung, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel und deren Verwendung

5

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I,



I

I

- 10 worin R1, R2, R3, R4, R5, und R6 die angegebenen Bedeutungen haben, sowie deren physiologisch verträgliche Salze. Die Verbindungen eignen sich z.B. als Hypolipidämika.